

CALCITRIOLO DOC Generici
0,25 microgrammi capsule molli
0,50 microgrammi capsule molli
Medicinale equivalente

CATEGORIA FARMACOTERAPEUTICA

Vitamina D ed analoghi.

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

Osteodistrofia renale in pazienti con insufficienza renale cronica, in particolare in quelli sottoposti ad emodialisi. Ipoparatiroidismo, di tipo sia idiopatico che chirurgico. Pseudoipoparatiroidismo. Rachitismo ipofosfatemico vitamina D-resistente. Rachitismo familiare vitamina D pseudodipendente. Osteoporosi post-menopausale: la diagnosi differenziale dovrà accuratamente escludere condizioni che presentano sintomatologie a carico dello scheletro simili, quali il mieloma multiplo e le osteolisi tumorali, per le quali il trattamento con calcitriolo non è indicato.

CONTROINDICAZIONI

CALCITRIOLO DOC Generici è controindicato:

- in tutte le patologie associate all'ipercalcemia
- nei pazienti con ipersensibilità nota al calcitriolo (o a medicinali della stessa classe) o ad uno qualsiasi degli eccipienti
- se c'è evidenza di tossicità da vitamina D

PRECAUZIONI PER L'USO

Esiste una stretta correlazione tra il trattamento con il calcitriolo e lo sviluppo di ipercalcemia. Un brusco aumento della quantità di calcio come risultato di modifiche della dieta (per esempio aumento del consumo di latticini) o un aumento non controllato della quantità in preparazioni di calcio possono innescare l'ipercalcemia. I pazienti e i loro familiari devono essere avvertiti del fatto che la stretta aderenza alla dieta prescritta è obbligatoria e devono essere istruiti su come riconoscere i sintomi dell'ipercalcemia.

Non appena i livelli di calcemia aumentano fino a 1 mg/100 ml (250 µmol/l) sopra il normale (9-11 mg/100 ml o 2250-2750 µmol/l) o i livelli creatinemia superano le 120 µmol/l, il trattamento con CALCITRIOLO DOC Generici deve essere immediatamente interrotto fino alla normalizzazione della calcemia (vedere paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione).

I pazienti immobilizzati, per esempio quelli che hanno subito interventi chirurgici, sono particolarmente esposti al rischio di ipercalcemia.

Il calcitriolo aumenta i livelli plasmatici di fosfato inorganico.

Sebbene ciò sia desiderabile per i pazienti con ipofosfatemia, va posta attenzione per i pazienti con insufficienza renale a causa del pericolo di calcificazione ectopica.

In questi casi, i livelli di fosfato plasmatico devono essere mantenuti a livello normale (2-5 mg/100 ml o 0,65-1,62 mmol/l) tramite la somministrazione per via orale di appropriati agenti leganti il fosfato e una dieta a basso contenuto di fosfato.

Si deve evitare che il prodotto delle concentrazioni plasmatiche di calcio e fosfato (Ca x P) superi i 70 mg²/dl².

I pazienti con rachitismo vitamina D-resistente (ipofosfatemia familiare) trattati con CALCITRIOLO DOC Generici devono continuare la terapia con il fosfato per via orale.

Tuttavia, bisogna tenere in considerazione una possibile stimolazione dell'assorbimento intestinale del fosfato tramite CALCITRIOLO DOC Generici poiché questo effetto può modificare la necessità di un supplemento di fosfato.

Poiché il calcitriolo è il più efficace metabolita della vitamina D disponibile, non deve essere prescritta nessun'altra preparazione a base di vitamina D durante il trattamento con il calcitriolo, in modo tale da assicurare che non si sviluppino ipervitaminosi D.

Se il paziente passa dall'ergocalciferolo (vitamina D₂) al calcitriolo, potrebbero occorrere diversi mesi prima che i livelli plasmatici di ergocalciferolo ritornino al valore base (vedere paragrafo 4.9 Sovradosaggio).

I pazienti con funzione renale normale che assumono CALCITRIOLO DOC Generici devono evitare la disidratazione. Deve essere mantenuta l'assunzione di una adeguata quantità di acqua.

Nei pazienti con funzione renale normale, l'ipercalcemia cronica può essere associata all'aumento della creatinemia.

Nelle pazienti affette da osteoporosi post-menopausale è indispensabile un controllo accurato della funzionalità renale e della calcemia prima di iniziare la terapia e ad intervalli regolari nel corso del trattamento con CALCITRIOLO DOC Generici.

INTERAZIONI

Informare il medico o il farmacista se si è recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

Poiché il calcitriolo è il più efficace metabolita della vitamina D disponibile, non deve essere prescritta nessun'altra preparazione a base di vitamina D durante il trattamento con il calcitriolo, in modo tale da assicurare che non si sviluppino ipervitaminosi D. Se il paziente passa dall'ergocalciferolo (vitamina D₂) al calcitriolo, potrebbero occorrere diversi mesi prima che i livelli plasmatici di ergocalciferolo ritornino al valore base.

Le dosi farmacologiche di vitamina D e dei suoi derivati devono essere sospese durante il trattamento con CALCITRIOLO DOC Generici in modo da evitare i possibili effetti additivi e l'ipercalcemia.

Devono essere attentamente seguite le istruzioni della dieta, soprattutto quelle riguardanti i supplementi di calcio e si deve evitare l'assunzione di una quantità non controllata di preparazioni contenenti calcio addizionale.

Il trattamento concomitante con un diuretico tiazidico aumenta il rischio di ipercalcemia. La dose di CALCITRIOLO DOC Generici deve essere definita con attenzione nei pazienti in trattamento con digitale, poiché l'ipercalcemia in questi pazienti può peggiorare le aritmie cardiache (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni per l'uso).

Esiste una relazione di antagonismo funzionale tra gli analoghi della vitamina D, che promuove l'assorbimento di calcio, e i corticosteroidi, che lo inibiscono.

I medicinali contenenti magnesio (per esempio gli antiacidi) possono causare ipermagnesemia e non devono quindi essere assunti durante la terapia con CALCITRIOLO DOC Generici dai pazienti in dialisi renale cronica.

Poiché CALCITRIOLO DOC Generici ha effetto anche sul trasporto del fosfato nell'intestino, nei reni e nelle ossa, la dose degli agenti leganti il fosfato deve essere aggiustata in accordo con la fosfemia (valori normali: 2-5 mg/100 ml o 0,65-1,2 mmol/l).

I pazienti con rachitismo vitamina D-resistente (ipofosfemia familiare) trattati con CALCITRIOLO DOC Generici devono continuare la terapia con il fosfato per via orale. Tuttavia, bisogna tenere in considerazione una possibile stimolazione dell'assorbimento intestinale del fosfato tramite CALCITRIOLO DOC Generici poiché questo effetto può modificare la necessità di un supplemento di fosfato.

La somministrazione di induttori enzimatici quali la fenitoina o il fenobarbitale può portare all'aumento del metabolismo e quindi alla riduzione delle concentrazioni plasmatiche del

calcitriolo. Di conseguenza, potrebbero essere necessarie dosi più elevate di calcitriolo se questi medicinali vengono somministrati in concomitanza.

I sequestranti degli acidi biliari, inclusi colestiramina e sevelamer, possono ridurre l'assorbimento intestinale delle vitamine liposolubili e quindi compromettere l'assorbimento intestinale del calcitriolo.

AVVERTENZE SPECIALI

CALCITRIOLO DOC Generici contiene sorbitolo. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere CALCITRIOLO DOC Generici.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti

Il prodotto contiene metile para-idrossibenzoato ed etile para-idrossibenzoato che possono provocare reazioni allergiche (eventualmente di tipo ritardato).

Gravidanza

Chiedere consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Si è verificata stenosi aortica sopravvalvolare nei feti di coniglie gravide tramite assunzione di dosi quasi letali di vitamina D per via orale. Non c'è evidenza che suggerisca che la vitamina D sia teratogena nell'uomo anche a dosi molto elevate. CALCITRIOLO DOC Generici deve essere usato in gravidanza solo se i benefici superano il potenziale rischio per il feto.

Consultate il medico nel caso sospettiate uno stato di gravidanza o desideriate pianificare una maternità.

Allattamento

Si suppone che il calcitriolo esogeno passi nel latte materno. In vista di una potenziale ipercalcemia nella madre e di reazioni avverse da calcitriolo nei bambini nutriti al seno, le madri possono allattare mentre prendono CALCITRIOLO DOC Generici, a patto che vengano monitorati i livelli di calcio plasmatico della madre e del bambino.

Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchinari

Sulla base del profilo farmacodinamico degli eventi avversi riportati, si suppone che questo prodotto sia sicuro o che sia improbabile che abbia effetto su queste attività.

DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE

La dose giornaliera ottimale di CALCITRIOLO DOC Generici va stabilita accuratamente in ogni paziente sulla base dei valori della calcemia.

Osteodistrofia renale: l'efficacia del trattamento è condizionata dalla contemporanea assunzione di calcio: nei soggetti adulti l'apporto supplementare di calcio deve essere di 600-1000 mg al giorno.

La dose iniziale raccomandata di CALCITRIOLO DOC Generici è di 0,25 microgrammi al giorno: nei pazienti con calcemia normale o solo leggermente ridotta, sono sufficienti dosi iniziali di 0,25 microgrammi ogni 2 giorni. Se dopo 2-4 settimane non si osservano miglioramenti del quadro clinico e dei parametri biochimici, la dose di CALCITRIOLO DOC Generici va aumentata di 0,25 microgrammi al giorno ad intervalli di 2-4 settimane. Durante questo periodo, la calcemia va controllata almeno due volte la settimana e, se si riscontra ipercalcemia, la somministrazione di CALCITRIOLO DOC Generici e quella addizionale di calcio vanno immediatamente sospese sinché la calcemia rientra nei limiti normali. La terapia sarà quindi ripresa con una posologia giornaliera inferiore di 0,25 microgrammi rispetto alla precedente. La dose giornaliera ottimale di CALCITRIOLO DOC Generici, da stabilire secondo le modalità prima indicate, è nella maggior parte dei pazienti compresa tra 0,5 microgrammi e 1 microgrammo. Posologie più elevate possono rendersi necessarie in caso di

contemporanea somministrazione di barbiturici o di anticonvulsivanti.

Ipoparatiroidismo e rachitismo: la dose iniziale raccomandata di CALCITRIOLO DOC Generici è di 0,25 microgrammi al giorno, da somministrarsi al mattino. Nel caso non si noti miglioramento nei parametri clinici e biochimici, la dose può essere aumentata, ogni 2-4 settimane. Durante questo intervallo, la calcemia va determinata almeno 2 volte la settimana. Nei pazienti con ipoparatiroidismo, si può osservare talvolta una sindrome da malassorbimento: in questi casi possono occorrere dosi più elevate di CALCITRIOLO DOC Generici.

Osteoporosi post-menopausale: si consiglia di iniziare con la somministrazione di 0,5 microgrammi due volte al giorno e, se i livelli calcemici non presentano variazioni significative, continuare con questo dosaggio.

A differenza dell'osteodistrofia renale, è assolutamente da evitare un apporto supplementare di calcio. Durante il primo mese di terapia la calcemia va controllata almeno una volta la settimana. In caso di ipercalcemia (maggiore di 11,5 mg/100ml), la somministrazione di CALCITRIOLO DOC Generici va sospesa sino al ripristino della normocalcemia. A giudizio del medico è possibile l'associazione con la calcitonina (soprattutto in caso di osteoporosi ad alto turnover).

Informazioni di carattere generale: stabilita la posologia ottimale, è sufficiente un controllo della calcemia una volta al mese. Nel caso in cui il livello sierico del calcio superi di 1 mg per 100 ml i valori normali (mg 9-11/100 ml), la dose di CALCITRIOLO DOC Generici va ridotta considerevolmente o il trattamento va interrotto fino a quando si sia ristabilita la normale calcemia.

Per favorire la rapida normalizzazione del calcio sierico si può anche cessare la somministrazione supplementare di calcio, prevista dal trattamento dell'osteodistrofia renale, dell'ipoparatiroidismo e del rachitismo. Deve pure essere limitato il quantitativo di calcio introdotto con la dieta. Nel periodo di ipercalcemia, è necessario eseguire quotidianamente il controllo dei livelli sierici del calcio e del fosforo. Ripristinati i valori normali, il trattamento con CALCITRIOLO DOC Generici può essere ripreso con una dose giornaliera più bassa di 0,25 microgrammi rispetto a quella precedente.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di calcitriolo nei bambini non sono state sufficientemente investigate per consentire raccomandazioni sul dosaggio. Sono disponibili dati limitati sull'uso di calcitriolo nei pazienti pediatrici.

SOVRADOSAGGIO

In caso di ingestione/assunzione accidentale di una dose eccessiva di CALCITRIOLO DOC Generici avvertite immediatamente il medico o rivolgetevi al più vicino ospedale.

Se si ha qualsiasi dubbio sull'uso di CALCITRIOLO DOC Generici rivolgersi al medico o al farmacista.

Trattamento dell'ipercalcemia asintomatica: vedere il paragrafo 4.2 Posologia e modo di somministrazione.

Poiché il calcitriolo è un derivato della vitamina D, i sintomi da sovradosaggio sono gli stessi del sovradosaggio da vitamina D. L'assunzione di dosi elevate di calcio e di fosfato insieme al calcitriolo può dare origine a sintomi simili. Il prodotto delle concentrazioni plasmatiche di calcio e fosfato (Ca x P) non deve superare i 70 mg²/dl². Un elevato livello di calcio nel dialisato può contribuire allo sviluppo di ipercalcemia.

Sintomi acuti da intossicazione da vitamina D: anoressia, cefalea, vomito, stipsi.

Sintomi cronici: distrofia (debolezza, perdita di peso), disturbi del sensorio, possibile febbre con sete, poliuria, disidratazione, apatia, arresto della crescita e infezioni del tratto urinario.

Ne deriva ipercalcemia, con calcificazioni metastatiche della corteccia renale, del miocardio, dei polmoni e del pancreas.

Devono essere tenute in considerazione le seguenti misure nel trattamento del sovradosaggio accidentale: lavanda gastrica immediata o induzione del vomito per prevenire ulteriore assorbimento. Somministrazione di paraffina liquida per promuovere l'escrezione fecale. Sono consigliabili ripetute misurazioni della calcemia. Se nel plasma persistono elevati livelli di calcio, si possono somministrare fosfati e corticosteroidi ed istituire delle misure per permettere una diuresi adeguata.

L'ipercalcemia a livelli più elevati (> 3,2 mmol/l) può portare ad insufficienza renale soprattutto se i livelli di fosfatemia sono normali o elevati a causa della compromissione della funzione renale.

EFFETTI INDESIDERATI

Trials clinici

Le reazioni avverse sotto elencate riflettono l'esperienza di studi investigativi su calcitriolo e l'esperienza post-marketing. La reazione avversa più comunemente riportata è l'ipercalcemia.

Le reazioni avverse elencate nella tabella 1 sono presentate secondo la classificazione per sistemi e organi e le categorie di frequenza, definite usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$); molto rara ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Entro ciascun gruppo di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1 Riassunto delle reazioni avverse che si sono verificate in pazienti a cui è stato somministrato calcitriolo:

Classe per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non comune	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità, Orticaria
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipercalcemia		Diminuzione dell'appetito	Polidipsia, Disidratazione, Diminuzione di peso
Disturbi psichiatrici				Apatia
Patologie del sistema nervoso		Cefalea		Debolezza muscolare, disturbi del sensorio
Patologie gastrointestinali		Dolore addominale, Nausea	Vomito	Stipsi, Dolore addominale superiore
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Eruzione cutanea		Eritema, Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo				Ritardo della crescita

Patologie renali e urinarie		Infezioni del tratto urinario		Poliuria
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione				Calcinosi, Piressia, Sete
Esami diagnostici			Aumento della creatininemia	

Poiché il calcitriolo ha un'attività D-vitaminica, possono comparire effetti avversi che risultano analoghi a quelli dell'ipervitaminosi D, cioè una sindrome ipercalcemica oppure manifestazioni tossiche da calcio (a seconda della gravità e durata dell'ipercalcemia) (vedere paragrafi **DOSE, MODO E TEMPO DI SOMMINISTRAZIONE** e **INTERAZIONI**).

Sintomi acuti occasionali includono diminuzione dell'appetito, cefalea, nausea, vomito, dolore addominale o dolore addominale superiore e stipsi.

A causa della breve emivita biologica del calcitriolo, indagini farmacocinetiche hanno mostrato normalizzazione degli elevati livelli di calcio plasmatico entro pochi giorni dalla fine del trattamento, cioè più velocemente rispetto al trattamento con le preparazioni contenenti vitamina D₃.

Gli effetti cronici possono includere debolezza muscolare, diminuzione di peso, disturbi del sensorio, piressia, sete, polidipsia, poliuria, disidratazione, apatia, ritardo della crescita e infezioni del tratto urinario.

Nel caso di contestuali ipercalcemia e iperfosfatemia > 6 mg/100 ml o 1,9 mmol/l, si può verificare calcinosi; questo può essere visto tramite radiografia.

Reazioni di ipersensibilità inclusi, eruzione cutanea, eritema, prurito e orticaria, possono verificarsi nei soggetti predisposti.

Anomalie di laboratorio

Nei pazienti con normale funzione renale l'ipercalcemia cronica può essere associata all'aumento della creatinemia.

Postmarketing

Il numero di reazioni avverse riportate in seguito all'uso clinico di calcitriolo per un periodo superiore a 15 anni in tutte le indicazioni è molto basso per ciascun effetto individuale, inclusa l'ipercalcemia, che si verifica con una frequenza dello 0,001% o meno.

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio rivolgersi al medico o al farmacista. Gli effetti indesiderati possono, inoltre, essere segnalati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo

www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili". La segnalazione degli effetti indesiderati contribuisce a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale

Il rispetto delle istruzioni contenute nel foglio illustrativo riduce il rischio di effetti indesiderati.

SCADENZA E CONSERVAZIONE

Scadenza: vedere la data di scadenza indicata sulla confezione.

La data di scadenza si riferisce al prodotto in confezionamento integro, correttamente conservato.

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C.

ATTENZIONE: Non utilizzare il medicinale dopo la data di scadenza indicata sulla confezione.

TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedere al farmacista come eliminare i medicinali che non si utilizzano più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

COMPOSIZIONE

CALCITRIOLO DOC Generici 0,25 mcg

Ogni capsula molle contiene:

Principio attivo: calcitriolo 0,25 microgrammi

Eccipienti: trigliceridi a media catena, butil-idrossianisolo, palmitoil ascorbato, gelatina, glicerolo 85%, soluzione sorbitolo 70% non cristallizzata, titanio biossido, sodio etil p-idrossibenzoato, sodio propile p-idrossibenzoato, ossido di ferro rosso.

CALCITRIOLO 0,50 mcg

Ogni capsula molle contiene:

Principio attivo: calcitriolo 0,50 microgrammi

Eccipienti: trigliceridi a media catena, butil-idrossianisolo, palmitoil ascorbato, gelatina, glicerolo 85%, soluzione sorbitolo 70% non cristallizzata, titanio biossido, sodio etil p-idrossibenzoato, sodio propile p-idrossibenzoato, ossido di ferro rosso, ossido di ferro giallo.

FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsule molli

Astuccio contenente 30 capsule da 0,25 microgrammi

Astuccio contenente 30 capsule da 0,50 microgrammi

TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l. – Via Turati 40 – 20121 Milano (MI)

PRODUTTORE

SWISS CAPS AG – Hausenstrasse 35 – CH 9533 Kirchberg – Switzerland

RILASCIO DEI LOTTI

Laboratorio Farmaceutico C.T. S.r.l. – Via D. Alighieri, 71 – 18038 Sanremo (IM)

REVISIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO DA PARTE DELL'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO: